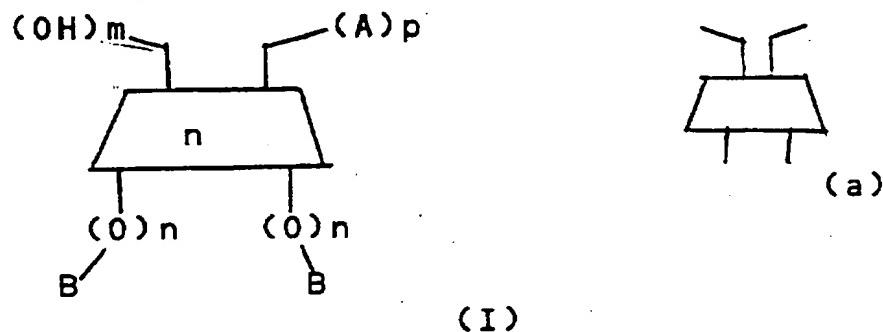


New amphiphilic cyclodextrin derivs. - useful as protecting agents in cosmetic formulations, etc.



Amphiphilic cyclodextrin derivs. of formula (I) are new (where the symbol (a) is a cyclodextrinyl residue and either A = -NHR, -COOR or -CONHR, p = 1, m = 5, 6 or 7, n = 6, 7 or 8 (alpha beta, and gamma cyclodextrin respectively), B = H, or A = -NHR or -NHCOR when p - n = 6, 7 or 8, m = 0 and B = H or A = OH or NH<sub>2</sub>, p = n = 6, 7 or 8, m = 0, B = -COR, R = 6-20C straight or branched satd. or unsatd. alkyl, which may be hydroxylated).

- Cosmetic compsns. contain (I) complexed with fatty acids and esters, sterols, steroids, terpenes, phospholipids, sphingolipids, ceramides, triglycerides, vitamins and their esters, essential oils, flavours, perfumes, colours and other hydrophobic materials that may be encapsulated by (I). The cyclodextrin is tosylated and may then be reacted with an amine, or with an axide followed by conversion to the acid and esterification or to the amine and amidation.
- USE/ADVANTAGE - The cpds. may be used in various cosmetic and pharmaceutical compsns. as protecting agents for vitamins etc. Similar materials have not been commercially useful because of low solvent and water solubility, but due to the amphiphilic nature of the new cpds., this difficulty is overcome.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 681 868

(21) N° d'enregistrement national :

91 12159

(51) Int Cl<sup>5</sup> : C 08 B 37/16; A 61 K 7/00

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 30.09.91.

(71) Demandeur(s) : SEDERMA (SA) — FR.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 02.04.93 Bulletin 93/13.

(72) Inventeur(s) : Greff Daniel, Tsoucaris G. et Coleman  
A.W.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

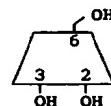
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

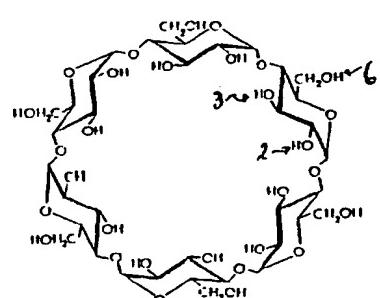
(74) Mandataire :

(54) Nouvelles substances amphiphiles dérivées de cyclodextrines et leur utilisation dans des compositions cos-  
métiques.

(57) L'invention concerne la synthèse et l'utilisation dans  
les domaines cosmétique et pharmaceutique de dérivés  
amphiphiles de cyclodextrine obtenus par attachement de  
chaines grasses aux groupes hydroxyles primaires ou se-  
condaires des résidus glycosyles.



soit :



FR 2 681 868 - A1



Les cyclodextrines ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) sont décrites depuis longtemps en tant que molécules capables de piéger certaines autres petites molécules de nature hydrophobe. En particulier, leur utilisation pour capter et protéger les vitamines

5 lipophiles, les arômes et certains médicaments a fait l'objet de nombreux brevets et publications. Ainsi le brevet japonais JP 52/130904 relate la stabilisation de la vitamine D3 par inclusion dans la  $\beta$ -cyclodextrine, le brevet JP 56/139409 A2 décrit l'inclusion de la vitamine E dans les  
10 cyclodextrines, le brevet belge BE 888736 A1 revendique la stabilisation d'un médicament, l'indométhacine dans un dérivé méthylé de la  $\beta$ -cyclodextrine.

Un empêchement majeur à l'utilisation industrielle de ces complexes cyclodextrine/actif a été la faible solubilité de  
15 la  $\beta$ -cyclodextrine dans les milieux aqueux ou organiques.

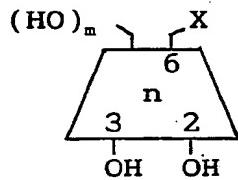
Même les  $\alpha$  et  $\gamma$ -cyclodextrines ne sont pas très solubles dans l'eau, et l'incorporation des actifs est souvent difficile à une échelle dépassant le laboratoire.

L'objet de la présente invention est la découverte que  
20 certains dérivés chimiques des cyclodextrines possèdent des propriétés amphiphiles qui leur permettent d'être incorporés indifféremment dans des milieux aqueux ou des milieux lipidiques, voire même des environnements amphiphiles tels les membranes des liposomes, rendant ainsi leur utilisation  
25 beaucoup plus souple et étendant le champ d'application des cyclodextrines en tant que molécules "cage".

Nous avons synthétisé trois classes de molécules dérivées des cyclodextrines :

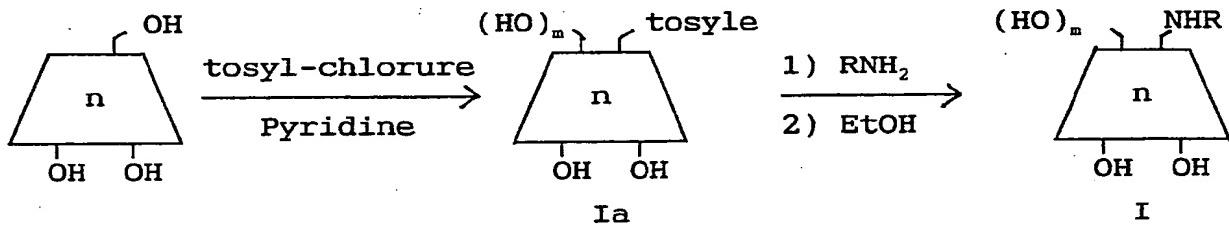
Les cyclodextrines monosubstituées sur un site hydroxyle en  
30 position 6 ;  
les cyclodextrines persubstituées sur les sites hydroxyles en position 6 ;  
les cyclodextrines persubstituées sur les sites hydroxyles en positions 2 et 3 (dodecakis, tetradecakis ou hexadecakis  
35 2,3 alkyloyl-cyclodextrine).

Les cyclodextrines monodérivées en position 6 correspondent à la formule générale:

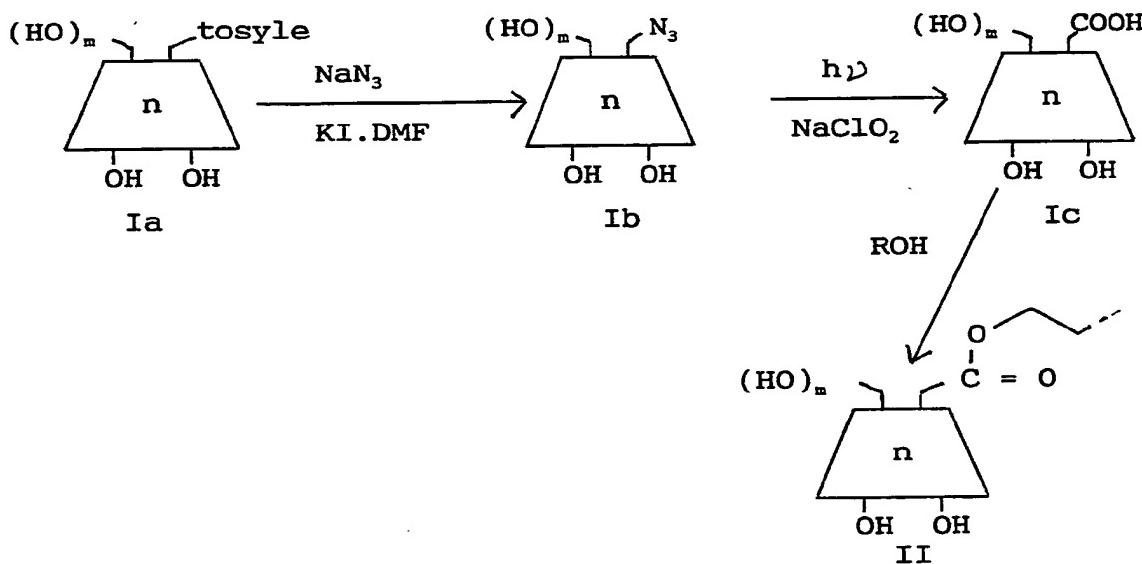


où  $X = -\text{NH-R}$  (I),  $-\text{CO-OR}$  (II),  $-\text{CO-NH-R}$  (III) ou  $-\text{NH-CO-R}$  (IV), R étant une chaîne alkyle de  $C_6$  à  $C_{20}$  linéaire ou ramifiée, saturée ou non, hydroxylée ou non et où  $n = 6, 7$  ou  $8$  et  $m = n-1$ .

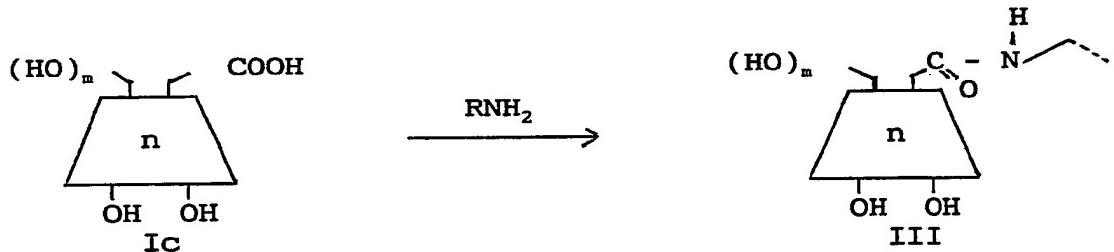
Les composés (I) sont obtenus en plusieurs étapes : la réaction de la cyclodextrine avec le para-toluène sulfonyl-chlorure dans la pyridine et purifiée par recristallisation donne le composé Mono-Tosyle-Cyclodextrine (Ia). On fait réagir ce composé avec l'amine désirée en solution dans l'alcool pour obtenir les composés (I) après précipitation et lavage par l'éthanol.



Les composés du type (II) sont obtenus selon le schéma suivant : la réaction de (Ia) avec l'azide de sodium en présence de KI comme catalyseur suivie de la purification par chromatographie d'échange d'ions donne (Ib) ; la photolyse en présence de perchlorate de sodium conduit à (Ic), lequel on fait réagir avec un alcool gras pour obtenir (II).

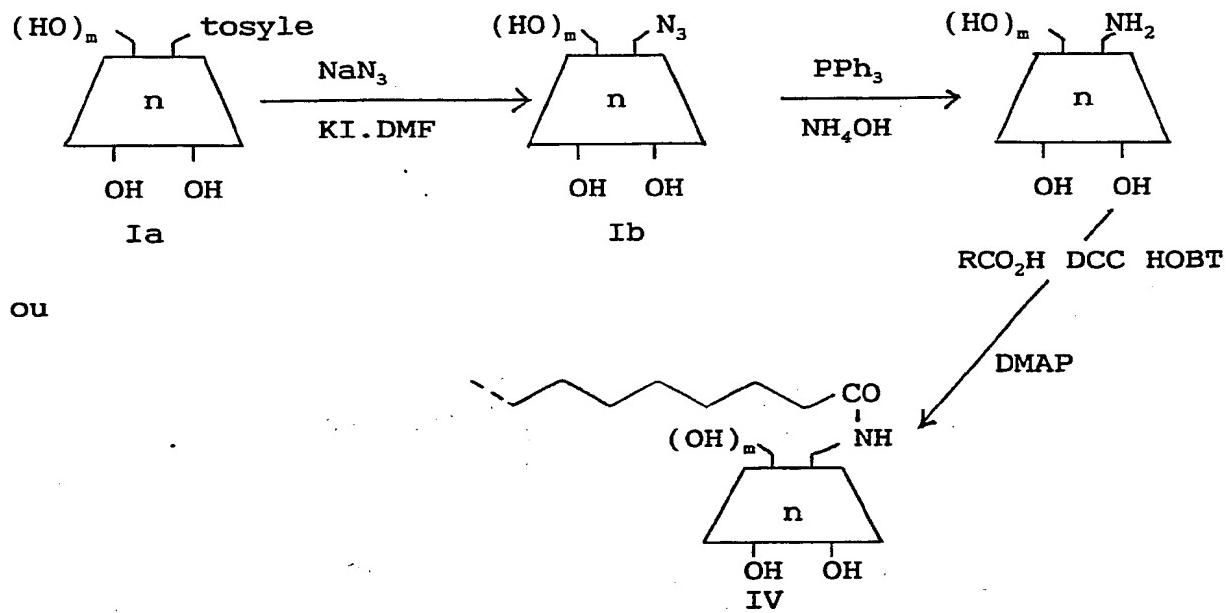


A partir de (Ic) on obtient également les composés du type (III) par l'amidation du groupe carboxyle avec une amine grasse primaire.



Les composés (IV) sont obtenus via le schéma de synthèse suivant :

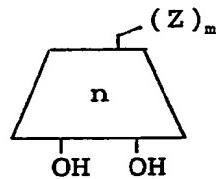
5



La Mono-azoture-cyclodextrine (Ic) est reduite en amino-cyclodextrine par la triphényl-phosphine dans l'hydroxyde d'ammonium. Le couplage d'une chaîne grasse est réalisée en présence de dicyclohexylcarbodiimide et d'hydroxybenzotriazole (HOBT) avec le diméthylaminopyridine (DMAP) comme catalyseur.

5

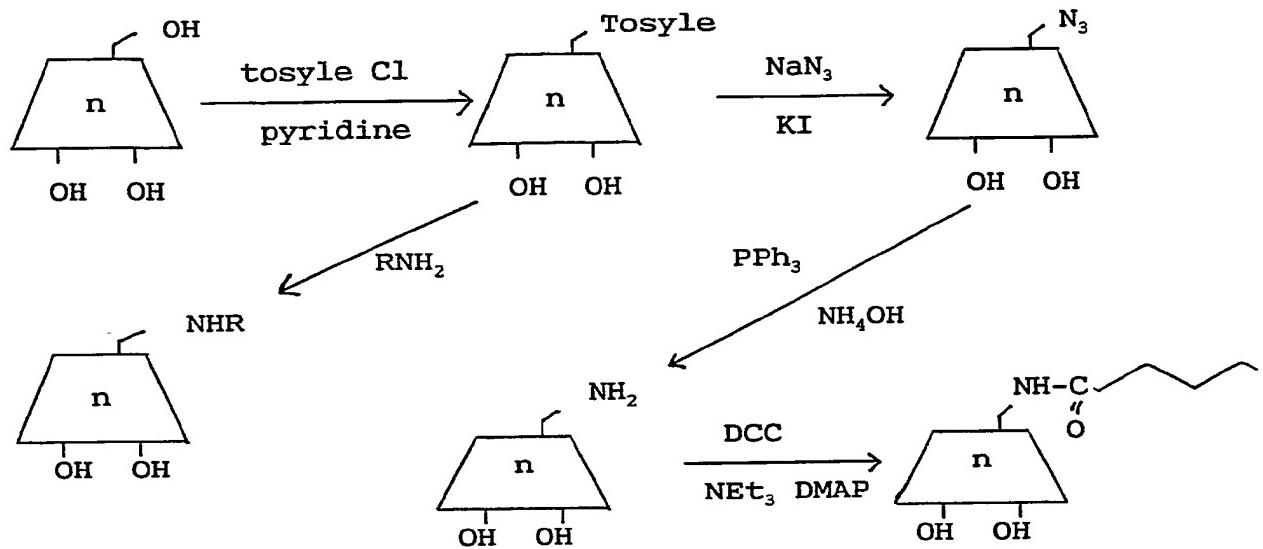
Les cyclodextrines dérivées sur toutes les positions 6 (hexakis, heptakis ou octakis-) correspondent à la formule générale :



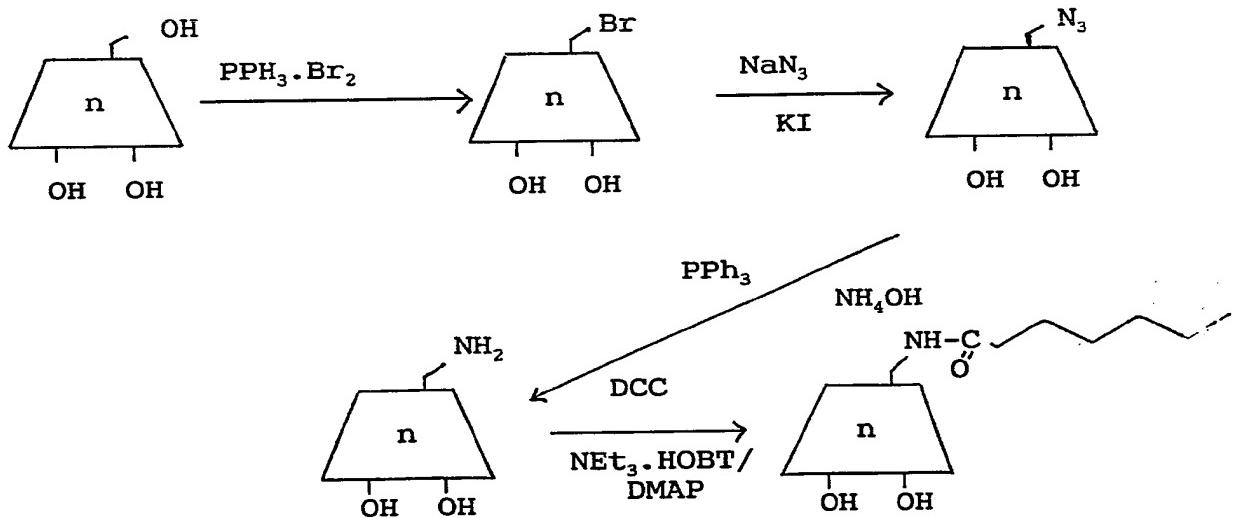
10 où Z = -NH-R (V) ou -NH-CO-R (VI) et R est une chaîne alkyle C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non et où m = n = 6, 7 ou 8.

Ces composés persubstitués peuvent être obtenus selon deux voies :

1)

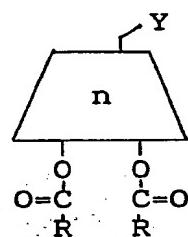


2)



Malgré les dangers de la manipulation des quantités de  $\text{PPh}_3\text{Br}_2$ , les rendements plus élevés, un taux de substitution supérieur et un prix moins élevé favorisent le schéma (2) pour la synthèse des dérivés per-amido-cyclodextrine.

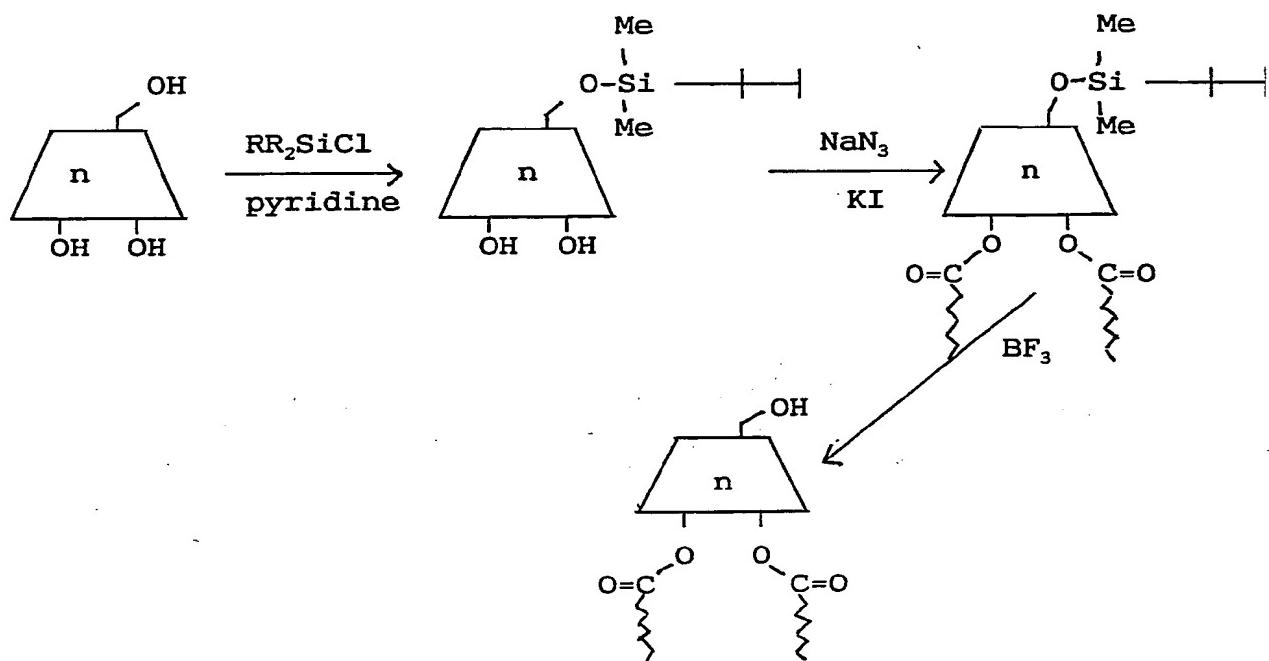
- 5 Les cyclodextrines modifiées dans les positions 2 et 3 qui font partie de l'invention correspondent à la formule générale :



avec  $n = 6, 7$  ou  $8$

- où R est une chaîne grasse de  $C_6$  à  $C_{20}$ , linéaire ou ramifiée,  
10 saturée ou non, hydroxylée ou non, en particulier l'acide  
9,10,16-trihydroxypalmitique (composé VII) et Y = OH ou  
 $\text{NH}_2$ .

La réaction de la synthèse de ces composés nécessite le blocage sélectif des groupes hydroxyles OH en position 6 par une fonction silylée :



## Exemples de synthèse:

Exemple Nr.1 : Heptakis(6-palmitamine)  $\beta$ -cyclodextrine (VIII).

5        5 g de la  $\beta$ -cyclodextrine per-06-tosyle sont incorporés dans 50 ml de palmitylamine pré-chauffés à 60°C. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 24 heures. La couleur passe du blanc au jaune puis au brun pendant cette période.

10      Le mélange réactionnel est alors versé à 80°C dans 500 ml d'éthanol et agité pendant deux heures. Le précipité obtenu est isolé par filtration et lavé trois fois à l'éthanol, puis recristallisé dans du chloroform/méthanol et séché sous vide. De même, les amines gras des chaînes C<sub>6</sub> à C<sub>20</sub> ramifiées, insaturées et hydroxylées ou non peuvent être attachées. CCM.Rf = (BuOH/DMF/H<sub>2</sub>O : 5/1/2) = 0,45.

15      Exemple Nr. 2 : Mono (6-palmitamide)  $\beta$ -cyclodextrine (IX)

20      20 g de mono-6-amino- $\beta$ -cyclodextrine sont mélangés à 200 ml de diméthyle formamide en présence de 4,31 g de dicyclohexyl carbodiimide et 3,24 g d'hydroxybenzotriazole, ce mélange est agité à température ambiante (20°C) pendant 48 heures ; ensuite 1,5 g de dicyclohexylcarbodiimide, 1,2 g d'hydroxybenzotriazole et 1,8 g d'acide palmitique sont rajoutés. Après 48 heures supplémentaires, le solvant est évaporé sous vide, et 250 ml d'acétone sont incorporés. Le précipité est filtré et lavé trois fois à l'aide de 100 ml d'acétone et séché sous vide. CCM.Rf = (BuOH/DMF/H<sub>2</sub>O : 5/1/2) = 0,6.

25      Exemple Nr 3 : Mono-6-(9,10,16-hydroxypalmitamido)- $\beta$ -cyclodextrine (X).

30      2 g de mono-6-amino- $\beta$ -cyclodextrine sont mélangés à 100 ml de diméthylformamide, 580 mg de d'acide 9,10,16-tri-hydroxypalmitique, 430 mg de dicyclohexylcarbodiimide et 200 mg de diméthylaminopyridine. Le milieu réactionnel est agité à 40°C pendant 48 heures. L'analyse par chromatographie sur couche mince montre que la réaction n'est pas complète donc 190 mg d'acide 9,10,16-tri-hydroxypalmitique, 140 mg de dicyclohexylcarbodiimide

et 100 mg de diméthylaminopyridine sont rajoutés et le mélange est chauffé à 50°C pendant 48 heures. Le solvant est alors évaporé sous vide et le produit formé est lavé à l'aide de 2 fois 100 ml d'acétone ensuite, il est repris par 5 150 ml d'acétone bouillant. La RMN du proton montre que le produit est pur et sans contamination d'acide libre.

Chromatographie couche mince Rf (BuOH/DMF/H<sub>2</sub>O : 5/1/2) = 0,3

Exemple Nr 4 : Heptakis 6-palmitylamido- $\beta$ -cyclodextrine (XI)

9 g de per-6-amino- $\beta$ -cyclodextrine heptakis chlorohydrate 10 sont dissous dans 400 ml de diméthylformamide, 7 ml de trièthylamine sont ajoutés, après une heure la solution devient limpide, sont incorporés alors 18 g d'acide palmitique, 10 g de dicyclohexylcarbodiimide et 1 g de diméthyl-amino-piridine. La réaction est conduite à 50°C 15 pendant 48 heures, ensuite 6 g d'acide palmitique, 3,5 g de dicyclohexylcarbodiimide et 0,4 g de diméthyl-amino-pyridine sont rajoutés et la réaction est poursuivie à 50°C pendant 72 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le produit brut est lavé avec 250 ml d'éthanol, puis dissout 20 dans 50 ml de chloroforme et filtré. Le produit est alors reprécipité dans 500 ml d'éthanol et lavé deux fois à l'acétone. CCM.Rf = (MeOH/CHCl<sub>3</sub> : 30/70) = 0,8.

Exemple Nr 5 : Hexakis 6-myristylamide- $\alpha$ -cyclodextrine (XII)

6 g de hexakis-6-amino- $\alpha$ -cyclodextrine sont mélangés à 25 250 g de diméthylformamide, 11 g d'acide myristique, 6 g de dicyclohexylcarbodiimide et 4,5 g d'hydroxybenzotriazole. La solution résultante est chauffée à 50°C pendant 72 heures. Le solvant est évaporé et le produit brut est extrait par le chloroforme, il est ensuite reprécipité à 30 l'éthanol, lavé deux fois avec 200 ml d'éthanol et séché sous vide. CCM.Rf = (MeOH/CHCl<sub>3</sub> : 30/70) = 0,85

**Exemple Nr 6 : Tetradecakis (2,3-myristoyle)  $\beta$ -cyclodextrine (XII)**

A 2 g d' heptakis(06-t-hexyl-diméthylsilyle)  $\beta$ -cyclodextrine dans 100 g de pyridine sont ajoutés 9,9 g de myristoyle chlorure et 1,6 g de diméthyl-amino-pyridine. Ce mélange est chauffé à 80°C pendant 48 heures, le solvant est évaporé et le produit purifié par chromatographie sur colonne (solvant CHCl<sub>3</sub> : heptane 90:10), l'ester obtenu est débloqué en position 06. 1 g de 06-t-hexyl-diméthylsilyl-2,3-dimyristoyle- $\beta$ -cyclodextrine dans 10 ml de chloroforme sont traités avec 0,3 ml de trifluorure de bore-diéthyle ether à température ambiante pendant 7 heures. La réaction est arrêtée par l'addition de 2 ml de méthanol et le produit est ensuite extrait par le chloroforme. La phase organique est lavée par H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> aqueuse et H<sub>2</sub>O, après évaporation du solvant le produit est isolé par chromatographie sur colonne (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 96/4). CCM.Rf = (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 95/5) = 0,36.

**Utilisation des composés décrits :**

L'avantage des molécules obtenues par ces méthodes de synthèse est décrit dans les exemples suivants:

**Exemple Nr. 7:**

Encapsulation de la vitamine A acétate dans le composé VIII décrit ci-dessus :

2 g de Heptakis(6-palmitamine)  $\beta$ -cyclodextrine sont mélangés avec 0,2 g de Vitamine A acétate et dissous dans 40 ml de chloroforme. Après évaporation du solvant, on récupère le résidu et on le sèche sous vide. La poudre tamisée à 200 microns est incorporée dans un gel polyacrylate à la concentration de 1 %. La stabilité de la vitamine A est suivie par dosage spectroscopique. L'acétate de vitamine A est protégé contre l'oxydation et la dégradation, contrairement à de l'acétate de vitamine A non encapsulé (fig.1).

Exemple nr. 8 : stabilisation du  $\beta$ -carotène dans le composé nr. X

0,1 g de composé X sont mélangés avec 0,02 g de  $\beta$ -carotène (sous forme d'une huile à 30%) et sont dissous dans un mélange de chloroforme et de méthanol (1:1). Après évaporation sous vide, on reprend le résidu par une solution aqueuse contenant des liposomes à base de lécithine. Après sonication on obtient une suspension stable, opalescente, contenant le complexe  $\beta$ -carotène-cyclodextrine (X) à une concentration de 200 ppm en  $\beta$ -carotène. La stabilité est suivie par spectroscopie à 451 nm.

Les résultats sont résumés dans la figure 2. Le  $\beta$ -carotène est stabilisé dans le temps, les liposomes sont stables également.

Ces exemples ne sont pas limitatifs. Les composés de l'invention peuvent entre autre être complexés avec des acides gras et leurs esters, des stérols, des stéroïdes, des terpènes, des phospholipides, sphingolipides, céramides, des triglycérides ; avec des vitamines et leurs esters choisis préférentiellement parmi la Vitamine A, l'acétate de Vitamine A, le propionate de Vitamine A, le palmitate de Vitamine A, la Vitamine E, le linoléate de Vitamine E, l'acétate de Vitamine E, le nicotinate de Vitamine E, le palmitate de Vitamine C, le myristoylate de Vitamine C, la Vitamine F, les huiles essentielles, les arômes et parfums et les colorants ou tout autre produit hydrophobe de taille adaptée à être encapsulée par les composés de l'invention. Les composés de l'invention ainsi chargés peuvent être employés même dans les bases lipidiques, sans passer par le stade de liposome.

Exemple Nr. 9:

1 g de XIII sont mélangés avec 1 g de sphingolipides et 98 g d'huile de vaseline, puis chauffés à 75°C pendant 60 minutes jusqu'à l'obtention d'un mélange transparent et homogène. Le mélange reste limpide après refroidissement et peut être émulsionné dans les formules cosmétiques ou pharmaceutiques par les gens de l'art.

Les composés de l'invention peuvent être employés avantageusement dans les gels, lotions, émulsions, pommades, huiles, cires, rouges à lèvres (lipsticks), cristaux liquides, systèmes multicouches et autres produits cosmétiques et pharmaceutiques tels que les solutions aqueuses et alcooliques, les déodorants, les produits de soins du corps et de maquillage. Ils peuvent être utilisés sous forme de poudre, de granules, en solution ou en émulsion, intégrés dans les liposomes, les vésicules lipidiques, les vésicules lipidiques inverse, les micro- et nanocapsules et -particules, les argiles. Les concentrations d'utilisation des composés de l'invention varieront entre 0,05 et 25 % selon la compatibilité et la quantité d'actif encapsulé souhaitée.

Un exemple de formulation d'un produit fini illustre l'utilisation de ces composés:

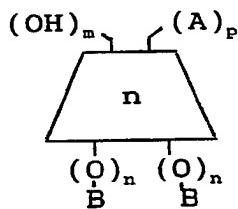
	Crème A	Crème B
		5
	Octyl palmitate	1
	Alcool cétylique	4
20	Cyclométhicone	8
	Cire d'abeille/PEG-8	2
	Isostéaryl-neopentanoate	0,5
	Beurre de Karité	1
	Decyl-oleate	1,5
25	Huile d'amande douce	1,5
	Diméthicone	0,2
	Carbopol 934	0,3
	Nipastat	0,2
	Triéthanolamine	0,5
30	PEG-8	2
	Propylène glycol	0
	Complexe VitamineE/XI (équ. à 0,3% vitamine E)	0,3
	Vitamine E	0,2
35	Parfum	71,8
	Eau déminéralisée	62,1

Le complexe Vitamine E/composé XI avec R = C<sub>16</sub>H<sub>23</sub> est préparé de façon similaire à l'exemple 7.

La stabilité de la vitamine E dans la crème B est très inférieure à celle dans la crème A. Après 60 jours à la température de 45°C la concentration de la vitamine a baissé de 80% dans la crème B, alors que dans la crème A la concentration de la vitamine n'a diminué que de 12 %.

## REVENDICATIONS

## 1. Composés chimiques de formule générale:



où

三

est le résidu cyclodextrinyle, et A est :

- soit  $-\text{NH}-\text{R}$ ,  $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}$  quand  $p=1$  avec  $m=5$ , 6 ou 7,  $n=6$ , 7 ou 8 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -cyclodextrine respectivement) et  $B=\text{H}$
  - soit  $-\text{NH}-\text{R}-$  ou  $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}$  quand  $p=n=6$ , 7 ou 8 avec  $m=0$  et  $B=\text{H}$
  - soit  $\text{OH}$  ou  $\text{NH}_2$  avec  $p=n=6$ , 7 ou 8 et  $m=0$  quand  $B=\text{CO}-\text{R}$ .

10 R étant une chaîne alkyle C<sub>6</sub> à C<sub>20</sub>, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non.

2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que  
A = -NH-R avec p=n=7, m=0 et B=H

3. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que  
A = NH-CO-R- avec p=1, m=6, n=7 et B=H

4. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que  
 $A = OH$ ,  $p=n=7$ ,  $m=0$  et  $B=CO-R$

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que R est une chaîne alkyle de C<sub>6</sub> à C<sub>20</sub>.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que R = -hexadecanoyle
7. Composés selon l'une quelconque des revendications 3 et 4 caractérisés en ce que R = 9,10,16 trihydroxy-  
5 hexadecanoyle
8. Compositions cosmétiques caractérisées en ce qu'elles contiennent un ou plusieurs composés selon les revendication 1 à 7
9. Compositions cosmétiques selon la revendication 8  
10 caractérisées en ce que les composés selon les revendications de 1 à 7 sont complexés avec des acides gras et leurs esters, des stérols, des stéroïdes, des terpènes, des phospholipides, des sphingolipides, des céramides, des triglycérides ; avec des vitamines et leurs esters, des  
15 huiles essentielles, des arômes et parfums, des colorants ou tout autre produit hydrophobe de taille adaptée à être encapsulée par les composés de l'invention.
- 10 10. Compositions cosmétiques selon les revendications 8 et 9 caractérisées en ce qu'elles contiennent un ou plusieurs composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 complexés avec une vitamine ou ses esters.
11. Compositions cosmétiques selon les revendications 8 à  
15 10 caractérisées en ce que la vitamine est choisie parmi la vitamine A, vitamine A acétate, vitamine A propionate, vitamine A palmitate, vitamine E, vitamine E linoléate, vitamine E acétate, vitamine E nicotinate, vitamine C palmitate, vitamine C myristoylate, vitamine F.
- 20 12. Compositions cosmétiques selon les revendications 8 à 11 caractérisées en ce qu'elles contiennent un ou plusieurs composés selon les revendications 1 à 7 aux concentrations situées entre 0,05 et 25 %.

13. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications 8 à 12 caractérisées en ce qu'elles sont des émulsions, des microémulsions, des cristaux liquides et systèmes multicouches, des laits, des pommades, des huiles, 5 des lotions, des gels, des solutions aqueuses ou alcooliques, des cires, des lipsticks.

14. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications 8 à 13 caractérisées en ce que les composés selon les revendications 1 à 7 sont utilisés sous forme de 10 poudre, de granules, en solution ou en émulsion, intégrés dans des liposomes, des vésicules lipidiques, des vésicules lipidiques inverses, les micro- ou nanocapsules ou - particules, des argiles.

Heptakis (6-palmitamine)  $\beta$ -CD  
vitamine A acétylate

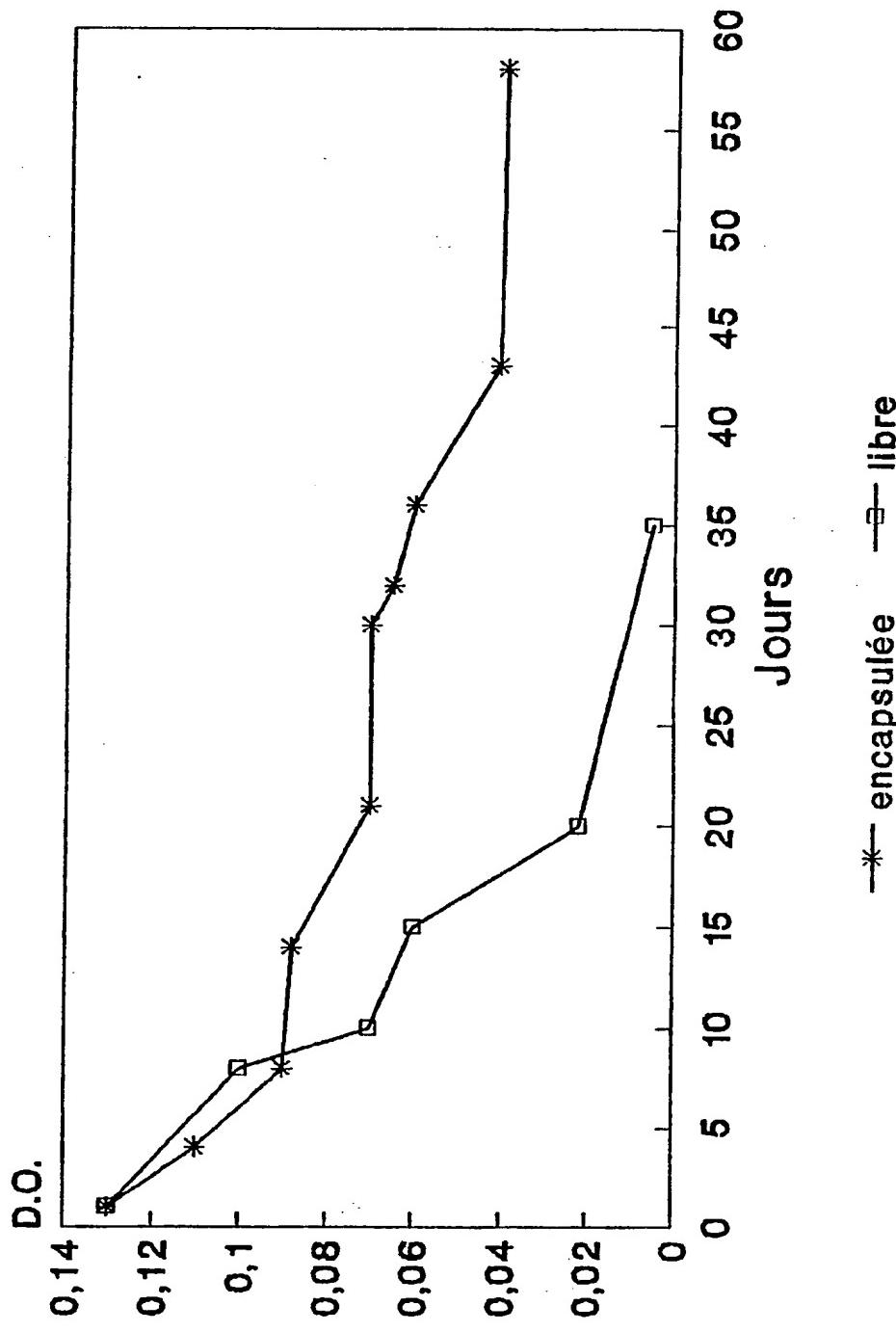


FIG 1 /2

# Encapsulation du $\beta$ -carotène stabilité dans le temps

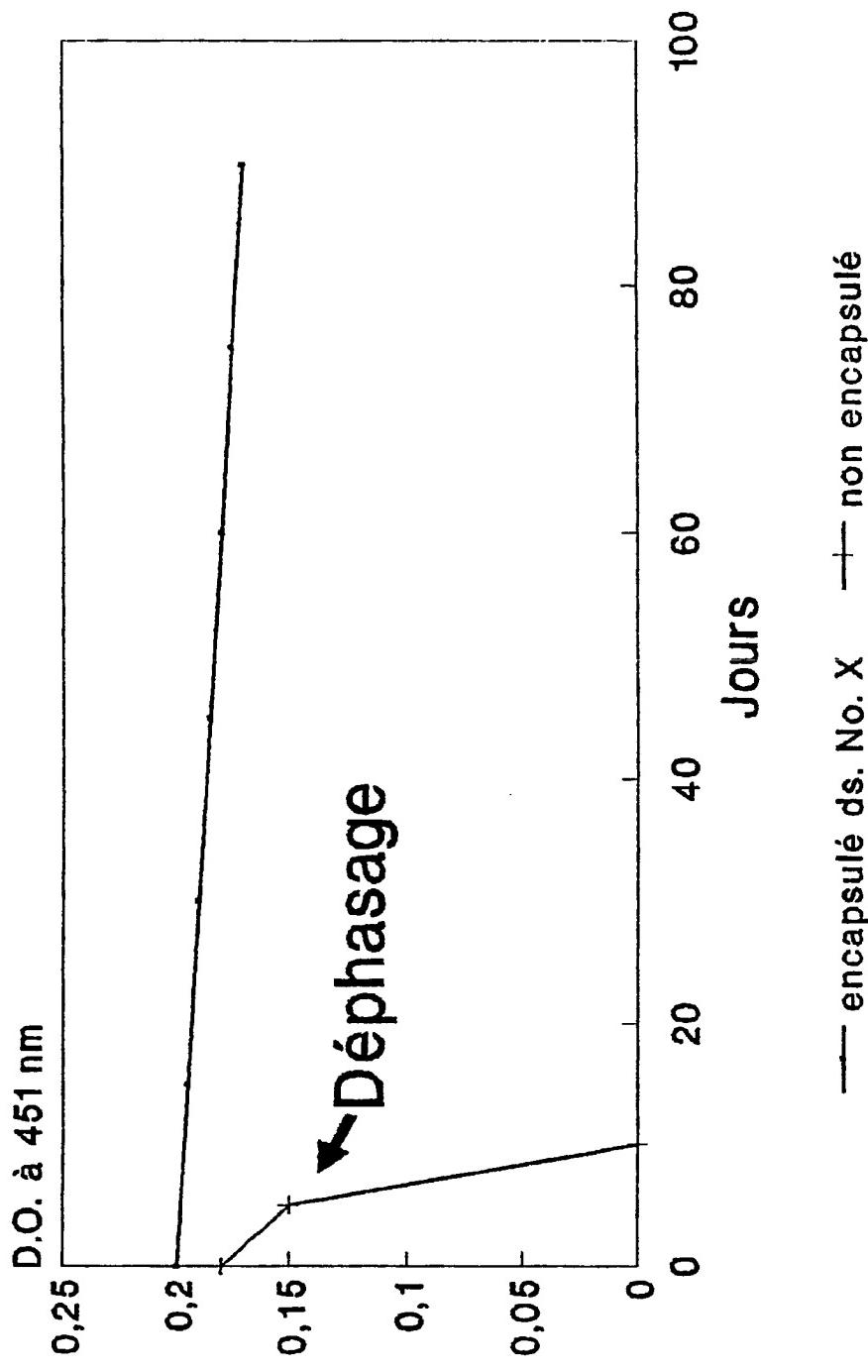


Fig. 2 /2

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

## RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9112159  
FA 464293

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DE-A-3 710 569 (DIRECTOR-GENERAL OF AGENCY OF INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY) * page 8; tableau 1 * ---	1-3
X	US-A-3 459 732 (GLENN A. HULL ET AL.) * colonne 4, ligne 51 - ligne 65 * ---	1,3,8-9
X	US-A-3 565 887 (STANLEY M. PAMERTER ET AL.) * colonne 4, ligne 39 - ligne 71 * -----	1,4,8
<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (int. Cl.5)</b>		
C08B		
Date d'achèvement de la recherche 18 JUIN 1992		Examinateur LENSEN H.W.M.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**